

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-256254

(43)公開日 平成6年(1994)9月13日

(51)IntCl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 59/135		8930-4H		
B 0 1 J 23/72				
C 0 7 C 51/235		8930-4H		
// C 0 7 B 61/00	3 0 0			

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平5-61477

(22)出願日 平成5年(1993)2月26日

(71)出願人 000231109

株式会社ジャパンエナジー
東京都港区虎ノ門二丁目10番1号

(72)発明者 片桐 利真

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式
会社日鉱共石内

(72)発明者 古橋 敬三

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 株式
会社日鉱共石内

(74)代理人 弁理士 並川 啓志

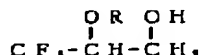
(54)【発明の名称】 2-アルキルオキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸の製造方法

(57)【要約】

【目的】 生理活性物質や機能性有機化合物等の合成原料、或いは光学分割剤として有用な2-アルキルオキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸、特にはその光学活性体を容易かつ安価に製造する方法を提供すること。

【構成】 下記一般式化1

【化1】

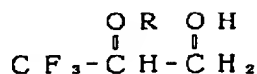


(式中Rは置換基を有することもあるメチル基を示す)
で表される2-アルキルオキシ-3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロパノール、特にはトリフルオロメチル基とアルキルオキシ基とが結合しているメチン炭素上に不斉中心を持つ光学活性体を触媒量の銅を添加した硝酸を用いて酸化することからなる2-アルキルオキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸、特にはその光学活性体の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式化1

【化1】



(式中Rは置換基を有することもあるメチル基を示す)で表される2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロパノールを触媒量の銅を添加した硝酸を用いて酸化することを特徴とする2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸の製造方法。

【請求項2】 請求項1に記載の2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロパノールとしてトリフルオロメチル基とアルキルオキシ基とが結合しているメチン炭素上に不斉中心を持つ光学活性な2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロパノールを用いることを特徴とする光学活性な2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬や農薬等の生理活性物質、液晶や界面活性剤等の機能性有機化合物の原料化合物、或いは光学分割剤として有用な2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸、特にはその光学活性体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 一般に、機能性或いは生理活性を有する既知化合物の水素をフッ素に置き換えた化合物は、そのフッ素原子の特異的な電子効果により、その機能や生理活性が強化され、或いは新しい機能や生理活性を獲得することが知られている。そのため既知化合物の原料中間体の特定の酸素原子等をフッ素と置換した構造を持つ含フッ素ビルディングブロックが多数設計され合成されてきている〔例えば、「90年代のフッ素系生理活性物質」石川延男監修 CMC社刊(1991)；「Fluorine in Bioorganic Chemistry」J. T. Welch, S. Eswarakrishnan著, John Wiley & Sons社刊(1991)〕。

【0003】 本発明の2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸は反応性の高いカルボキシル基を持つ化合物であり、含フッ素ビルディングブロックとして広い用途が期待できる。特に、この化合物はトリフルオロメチル基の結合しているメチン炭素が不斉炭素であるため、その光学活性体はフッ素原子と光学活性中心とを同時に導入するためのビルディングブロックとしての価値が高い。また、この化合物は光学分割剤として広く用いられているMTPA (α-メトキシ-α-トリフルオロメチル フェニル酢酸) に類似の構造を持つ化合物であり、MTPA同様に光学分割剤としての用途も期待される。

【0004】 本発明者は、トリフルオロプロペンオキシ

ドを硫酸触媒を用いて加水分解し、さらに再結晶操作により光学純度100%eeの3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールを製造する方法(特願平3-27642号明細書)、さらに、この光学純度100%eeの3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールの2級水酸基を選択的にアルキル化することにより光学純度100%eeの2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロパノールを製造する方法(特願平4-298152号明細書)を開発した。

【0005】 一方、この化合物の1級水酸基を酸化することにより目的物である2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸を製造する方法については未だ知られておらず、当然ながらこの光学活性体を酸化した場合にその光学活性が保持されるか否かについても予測することも困難であった。

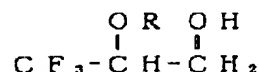
【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記のような現状に鑑みてなされたもので、本発明の目的は生理活性物質や機能性有機化合物等の合成原料、或いは光学分割剤として有用な2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸、特にはその光学活性体を容易かつ安価に製造する方法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、下記一般式化2

【化2】



で表される2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロパノール、特にトリフルオロメチル基とアルキルオキシ基とが結合しているメチン炭素上に不斉中心を持つ光学活性体を触媒量の銅を添加した硝酸を用いて酸化することからなる2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸、特にはその光学活性体の製造方法である。

【0008】 上記発明の原料物質である2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロパノールはトリフルオロプロペンを微生物酸化することにより得られる(特公昭61-14798号公報参照)3,3,3-トリフルオロプロペンオキシドを、まず硫酸触媒下に加水分解することにより3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールとし、これの2級水酸基を選択的にアルキル化する方法(特願平4-298152号明細書参照)により得ることができる。上記微生物酸化により得られる3,3,3-トリフルオロプロペンオキシドは絶対配座S体で光学純度75%eeの光学活性体であり、これを用いた中間体の3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールの光学純度もトリフルオロプロペンオキシドと同じく75%eeであるが、再結晶を行なうことによりその光学純度

をほぼ100%eeにまで高めることができる(特願平3-27642号明細書参照)。この100%eeの3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールをアルキル化した場合は、ほぼ100%eeの光学純度を持つ2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロパノールを得ることができる。

【0009】上記一般式2中のRは置換基を有することもあるメチル基を示し、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基等の1級アルキル基一般、あるいはメトキシエチル基等の含ヘテロ原子1級アルキル基などを例示することができるが、これらに特に制限されるものではない。ただし、立体的に大きなアルキル基では原料合成が難しく、特にRが2級アルキル基の化合物は立体障害が大きくなるのであまり好ましくない。

【0010】本発明のポイントは、原料化合物である2-アルキルオキシ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロパノールの1級水酸基の結合しているメチレン部分の酸化である。この化合物のように、分子内にフッ素原子、特にトリフルオロメチル基を持つ化合物は、その強い電子吸引能により酸化反応を受けにくい。このような基質を酸化するためには、①置換基、例えばアルキルスルフィニル基などを導入しメチレン位を活性化する方法〔例えば、P. Bravo, M. Frigerio, G. Resnati, J. Org. Chem., 55, 4216 (1990).〕、②強い酸化剤を用いて強引に酸化する方法の2つの方法が考えられ、本発明は後者の範疇に入るものである。

【0011】本反応の酸化剤としては、金属触媒存在化の酸素、クロム酸類、過マンガン酸類、二酸化マンガン、四酢酸鉛、セリウムアンモニウムナイトレート、次亜塩素酸塩類、硝酸等を用い得ることが予想されるが、廃液処理、反応操作、あるいは生成物の収率等の点から硝酸に触媒料の銅を添加した酸化剤が最も好ましいことが分かった。ここで硝酸に対する銅の添加量は0.1~10モル%量を用いえるが、1~3モル%量が好ましい結果を与える。また基質に対する酸化剤の使用量は、この基質1分子の酸化に4分子の硝酸が消費されることを鑑みて4モル当量以上を用いることが必要であるが、実際には5~10モル当量程度が反応操作の点、反応後処理点等から好ましい。

【0012】本反応に用いる反応溶媒は、硝酸中に含まれる水をもって溶媒とすることにより良好な結果を与える。また、反応温度は、0℃から溶媒の沸点で反応を行なうことが可能であるが、この反応が発熱的な酸化反応でありしかも誘導期間を必要とするラジカル反応であることを勘案すると、温和な反応条件、具体的には室温で反応を進めることが安全上好ましい。

【0013】反応の終了は、通常分析手段、例えばガスクロマトグラフ法、或いはNMR法などに寄り確認することができる。特に硝酸酸化の場合には反応において

副成する二酸化窒素、一酸化窒素などの気体の発生の終了により反応の終了を確認できる。

【0014】反応終了後は、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフ法、あるいは蒸留など通常の方法が用いて、単離、精製することができる。

【0015】

【参考例1】光学純度75%eeの3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール6.5g(50mmol)を50mlのテトラヒドロフラン(THF)に溶かし、それを水素化ナトリウム2.1g(50mmol)をTHF190mlに混合したものの中に0℃から室温の温度条件下でゆっくりと滴下した。その後、この粘稠な反応溶液を一晚の間、室温で攪拌した。室温でヨウ化メチル10g(70mmol)を5mlのジエチルエーテルに溶かしたものを滴下し、その後、油浴温度80℃で8時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却した後に2規定の塩酸水溶液を加え30分攪拌し、その溶液からエーテルで抽出した後に、エーテル相をチオ硫酸ナトリウム水溶液、続けて飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水、乾燥した。この溶液を常圧蒸留することにより溶媒、未反応のヨウ化メチルに続き、沸点70~90℃の留分約4.0gを得た。この留分は次の理化学的性質を有しており、3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシプロパノールであることが確認され、収率は約56%と算出された。

【0016】沸点：95~100℃/1atm.

¹H-NMR(CDCl₃) δ：3.2(br, 1H)、3.4~3.9(m, 6H) ppm.

¹³C-NMR(CDCl₃) δ：60.0(s)、60.7(s)、80.2(q)、124.4(q) ppm.

IR(neat)：3300cm⁻¹.

MS(rel. Int.)：51(30)、63(20)、94(100)、95(15)、113(10).

【0017】この化合物を光学分割ガスクロマトグラフ法によりその光学純度を求めたところ、光学純度75.4%eeであることが確認された。

【0018】

【参考例2】光学純度99.5%ee以上の3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール6.5g(50mmol)を参考例1と同様の反応に供したところ、目的物である3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシプロパノール3.8g(収率53%)を得た。

【0019】この化合物を光学分割ガスクロマトグラフ法によりその光学純度を検討して見たところ、光学純度約99.5%eeであることが確認された。

【0020】

【実施例1】銅粉30mgを溶かした濃硝酸(1.38d, 60%)40ml中に、参考例1で得られた光学純度75%eeの3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシプロパノール4.0g(28mmol)を、0℃で滴下した。この反応溶液を室温で10日間攪拌し反応を行なった後、反応混液に

炭酸ナトリウムを加え液をアルカリ性にし、約30分間攪拌した。その後、濃塩酸を加えて液を酸性にし、この水溶液からエーテル抽出を行なった。エーテル相を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。得られた溶液から溶媒を除き、残渣物3.9gを得た。この残渣物は次に示す物性を有しており、2-メトキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸であることが確認された。収率は89%であった。

【0021】沸点：70～80℃/100mmHg.

¹H-NMR (CDCl₃) δ：3.62 (s, 3H)、4.19 (q, 1H)、6.51 (br, 1H) ppm.

IR (neat)：3450、1730 cm⁻¹.

MS (rel. Int.)：51 (45)、63 (65)、79 (20)、94 (30)、108 (15)、113 (100)、128 (65).

【0022】この化合物をエーテル溶媒中、ジアゾメタンと反応させることにより、次のような分光学的性質を持つ2-メトキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸メチルエステルへと変換した。

【0023】¹H-NMR (CDCl₃) δ：3.59 (s, 3H)、3.87 (s, 3H)、4.19 (q, 1H) ppm.

IR (neat)：1750 cm⁻¹.

MS (rel. Int.)：59 (65)、63 (60)、94 (35)、113 (100)、142 (70)、173 (Tr).

【0024】光学分割ガスクロマトグラフ法によりこのメチルエステル体の光学純度を検討してところ、光学純

度約75%eeであることが確認された。

【0025】

【実施例2】参考例2で合成した光学純度99.5%eeの3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシプロパノール3.8g(26mmol)を実施例1と同様の反応に供したところ、2-メトキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸、約3.8g(24mmol)を収率90%で得た。

【0026】実施例1と同様にこの化合物をジアゾメタンでメチルエステル化した後に光学分割ガスクロマトグラフ法によりその光学純度を検討して見たところ、光学純度は原料と同様に99.5%ee以上であることが確認された。

【0027】

【発明の効果】本発明は、産業上有用な含フッ素化合物を合成するための原料、あるいは光学分割剤として有用である光学活性な2-メトキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸、特にはその光学活性体を簡便かつ安価に製造できるという効果を奏する。従って、本発明により従来入手困難であった2-メトキシ-3,3,3-トリフルオロプロピオン酸、特にはその光学活性体を容易に入手することができるようになり、この化合物を原料とする従来合成が困難であったより含フッ素有機化合物の製造が可能になり、またこの試薬を用いた新規光学分割法が可能になるという格別の効果も有する。